

⑫ 公開特許公報(A) 平2-204413

⑤ Int. Cl.⁵A 61 K 31/415
9/127

識別記号

ADZ T

庁内整理番号

7475-4C
7624-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)8月14日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 抗真菌外用製剤

⑮ 特 願 平1-24640

⑯ 出 願 平1(1989)2月2日

⑰ 発 明 者 河 野 賢 治 愛知県名古屋市西区鳥見町2丁目130番地 日本メナード化粧品株式会社中央研究所内

⑱ 発 明 者 中 田 悟 愛知県名古屋市西区鳥見町2丁目130番地 日本メナード化粧品株式会社中央研究所内

⑲ 出 願 人 有限会社野々川商事 愛知県名古屋市中区丸の内3丁目5番24号

明 細 書

1. 発明の名称

抗真菌外用製剤

2. 特許請求の範囲

抗真菌剤を内包したリボソームを主剤成分として配合したことを特徴とする抗真菌外用製剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、抗真菌外用製剤に関する。さらに詳しくは、抗真菌剤をリボソーム化し主剤成分として含有することにより、安全性が優れ、皮膚局所投与の際、その経皮吸収を高め、皮膚の表皮、真皮に薬物が貯留する抗真菌外用製剤に関するものである。

〔従来の技術〕

抗真菌外用製剤としては、ウンデシレン酸、サリチル酸、ヨウ素、トルナフタート、クロトリマゾール、シッカニンなどを含有する、クリーム剤、液剤などが知られている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

抗真菌外用製剤を経皮投与する場合、皮膚角質層のバリアー機能のため薬物の吸収量が少なく、十分な薬効は期待できない。実際には、皮膚糸状菌の寄生部位が皮膚角質層に留まる、表在性白癬のみに有効であり、皮膚真皮以下にまで侵入する深在性白癬には全く無効である。そのため、一度皮膚表面は治癒したかのように思われるが、皮膚のターンオーバーとともに再発し治癒しにくいという問題があり、有効な手段は見つかっていない。

〔問題を解決するための手段〕

このような事情に鑑み、本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、抗真菌剤をリボソーム化して主剤成分として配合することにより、皮膚透過性が良く、薬物が角質層だけでなく、表皮、真皮にまで達し、表在性真菌症だけでなく、深在性真菌症にも優れた治療効果を発揮することを認め本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、抗真菌剤を内包したリボソームを主剤成分として配合した抗真菌外用製剤に関するものである。

本発明で用いられる抗真菌剤とは、イミダゾール誘導体、抗生物質などが挙げられる。イミダゾール誘導体としてはクロトリマゾール、ミコナゾール、エコナゾール、ケトコナゾールなどがある。イミダゾール誘導体は、真菌の細胞膜に対する直接の阻害と、エルゴステロールの合成阻害による作用を持ち、その抗菌スペクトルは、殆ど全ての真菌とブドウ球菌など一部の細菌にも及び、抗菌活性も強く、広く使われている。また、抗生物質としてはシッカニン、ピロールニトリンが挙げられ、その他にもトルナフタート、トリシクラート、シクロピロクスオラミン、サリチル酸、ヨウ素、エキサラミド、ウンデシレン酸などが挙げられる。

本発明のリボソームは、抗真菌剤を溶媒に溶解したもの、リン脂質及び水の3成分に超音波をかけて得られる。このリボソームはリン脂質の二分子膜の一重層あるいは多重層から成る球状の小胞体で、抗真菌剤がリン脂質の膜中または小胞体内に取り込まれた状態（内胞）となる。

抗真菌剤を溶解する溶媒にはアルコールや多価

アルコールなどが挙げられる。アルコールとしては、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどであり、多価アルコールとしてはポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコールなどが挙げられる。その他にもミリスチン酸イソプロピル、クロタミトン、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。

また、リボソーム化にはこれ以外にVortexミキサー法、薄膜法、界面活性剤除去法、注入法、フレンチプレス法、逆相蒸発法などがあり、抗真菌剤の性質に合わせて適宜選択して、リボソームを調製して配合すれば良い。さらにリボソームの安定化の目的でコレステロール、グルコース、アミノ酸、高級アルコール、非イオン界面活性剤、イオン性界面活性剤などを添加することができる。リボソーム化に用いられるリン脂質は、大豆リン脂質、卵黄リン脂質、水素添加大豆リン脂質、水素添加卵黄リン脂質、合成リン脂質などであり、

1種または2種以上混合して用いることができる。

本発明においてリボソームに内包される抗真菌剤は、薬理活性を考慮して0.01~10重量%の割合になるように添加される。好ましくは、0.1~5重量%の割合になるように添加される。リボソーム化に用いられるリン脂質は抗真菌剤に対して0.1~10倍量の濃度になるように配合する。抗真菌剤の濃度は0.01重量%以下の配合量では、効果は期待できず、10重量%以上の配合量では、リボソーム化が困難である。また、リン脂質は抗真菌剤に対して0.1倍量以下の濃度では、抗真菌剤を全てリボソーム化することはできず、10倍量以上では、リン脂質が多すぎてリボソーム化が困難である。

抗真菌剤のマウスに対するLD₅₀は、いずれも1000mg/kg以上であった。

〔実施例〕

次に実施例により本発明を更に説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。処方中の数字は重量%を示す。

実施例-1 クリーム

①スクワラン	9.0
②ステアリルアルコール	0.5
③セチルアルコール	0.5
④ポリオキシエチレン(20)ソルビタン モノステアレート	1.5
⑤ソルビタンモノオレエート	2.3
⑥ミリスチン酸オクチルドデシル	8.5
⑦ワセリン	4.0
⑧精製水	33.8
⑨クロタミトン	5.0
⑩ポリエチレングリコール400	5.0
⑪トルナフタート	3.0
⑫水素添加大豆リン脂質	9.0
⑬精製水	17.9

合計 100.0

成分⑪トルナフタートを、成分⑨⑩に溶解したものを、成分⑫⑬に加え、超音波攪拌してリボソームを調製する。

成分①~⑦を80℃に加熱溶解後、予め80℃

に加熱溶解した成分⑥を加え乳化し、30℃迄冷却する。これに成分⑦～⑩で調製したリボソームを添加し、攪拌混合するとクリームが得られる。

実施例-2 液剤

① エタノール	5. 0
② 精製水	53. 5
③ エタノール	10. 0
④ クロトリマゾール	1. 0
⑤ 水素添加大豆リン脂質	7. 0
⑥ 精製水	23. 5
合計	100. 0

成分③に成分④クロトリマゾールを溶解したものを、成分⑥に成分⑤を70℃加熱溶解した中に加え、超音波攪拌してリボソームを調製する。次いで、成分①②を加えて得られる。

実施例-3 液剤

① エタノール	10. 0
② グリセリン	4. 0
③ 1, 3-ブチレングリコール	3. 0
④ 精製水	40. 9

⑦ ポリオキシエチレン (15) セチル

エーテル	1. 5
⑧ 精製水	45. 0
⑨ 水素添加卵黄レシチン	6. 0
⑩ ポリオキシエチレン (60) 硬化 ヒマシ油	0. 5
⑪ ミコナゾール	2. 0
⑫ 精製水	23. 5
合計	100. 0

成分⑪ミコナゾール、⑨⑩を成分⑧に溶解し、超音波をかけてリボソームを調製する。

成分①～⑦を80℃に加熱溶解後、予め85℃に加熱溶解した成分⑥を加え乳化し、30℃迄冷却する。これに成分⑧～⑫で調製したリボソームを添加し、攪拌混合するとクリームが得られる。

〔発明の効果〕

本発明の効果は、抗真菌剤をリボソーム化し主剤として配合することにより、皮膚の局所治療の際、主剤の経皮吸収を高め、皮膚の表皮、真皮に貯留し、優れた薬効を示す抗真菌外用製剤である。

⑤ 水素添加卵黄リン脂質	3. 5
⑥ コレステロール	0. 1
⑦ シッカニン	0. 5
⑧ イソプロピルアルコール	14. 0
⑨ 精製水	24. 0

合計 100. 0

成分⑤⑦をエーテルに溶解させたものをナス型フラスコにいれ、エバポレーターによりエーテルを留去する。これに成分⑥を加え60℃で攪拌する。次に成分⑧⑨を溶解し、30℃まで冷却してリボソームを調製した。成分①～③を攪拌溶解後、成分④及び成分⑤～⑨で調製したリボソームを加え、攪拌混合して液剤を得る。

実施例-4 クリーム

① スクワラン	7. 0
② ミリスチン酸オクチルドデシル	5. 0
③ サラシミツロウ	3. 0
④ 流動パラフィン	2. 0
⑤ グリセリン	2. 0
⑥ ソルビタンモノオレエート	2. 5

次に、本発明の効果について動物実験、濃度分布試験、臨床試験及び培養試験の結果を示す。

(動物実験)

実施例-1のクリーム及び下記の比較例-1のクリームについて各20匹ずつ2日前に毛を刈り取ったモルモット背部10×10cm²に、皮膚糸状菌であるTrichophyton Rebrumの懸濁液0.5mlを緩和に塗擦し感染させた。この懸濁液は、感染24時間前に吸光度0.4を示す真菌懸濁液と、Nervina nutrient brothを2:1の割合で混合させて調製し、28℃でインキュベートしたものである。治療は感染後第3日目から1日1回7日間、実施例-1及び比較例-1のクリームを1g感染部位に投与し、感染部の状態の変化について目視にて観察した。その結果を表1に示す。

比較例-1 クリーム

実施例-1のクリームより、成分⑩をリボソーム化せずそのまま配合して実施例-1と同様にクリームを調製した。

表 1 の結果より、抗真菌剤トルナフタートをリボソーム化して配合したクリームは、皮膚糸状菌である *Trichophyton Rubrum* に対し良好な治療効果を示し、抗真菌外用製剤として有効なことが分かる。また、実施例-2、3、4においても同様な結果を得た。

表 1 動物実験結果

	実施例-1	比較例-1
匹 数	20	20
著 効	15	10
有 効	4	6
やや有効	1	2
無 効	0	2
有効率	19/20=95%	16/20=80%

表 2 組織内濃度分布

部 位		実施例-2	比較例-2
		濃度 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	濃度 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
表皮	角質層	70~120	30~80
	有 層	30~60	3~6
真皮	乳頭層	40~60	1~2
	網状層	20~30	0.1~0.5
皮下組織		<10	<0.1

(臨床試験)

臨床試験に当たっては、ボランティアを募り、この中で白癬症にかかっており、何れも検鏡で菌陽性の人、48名を対象とし、足白癬に限定した。実施例-3及び下記の比較例-3の液剤について、1日2回適量を感染部位に投与し、観察期間は2

(濃度分布試験)

実施例-2及び下記の比較例-2の液剤について、14℃で標識したクロトリマゾールを用い、皮膚透過性、濃度分布及び経皮吸収について、毛を刈り取ったラットの背部 $5 \times 10 \text{ cm}^2$ に、0.5 ml を塗布し、12時間作用させた後の濃度分布をオートラジオグラフィーにて測定した結果を表 2 に示す。

比較例-2

実施例-2より成分③に、成分④⑤を溶解させリボソーム化せず、成分①②⑥にそのまま配合して実施例-2と同様に調製した。

表 2 の結果より、抗真菌剤クロトリマゾールをリボソーム化し配合した液剤は、経皮吸収性に優れ、皮膚の表皮、真皮にまで達し、表在性真菌症だけでなく深在性真菌症にも有効なことが分かる。また、実施例-1、3、4も同様に良好な結果を得た。

以下余白

週間を一応の基準とした。副作用については、接触皮膚炎はもちろんのこと、塗布時の刺激感、発赤、掻痒感などについても記載した。その結果を表 3、4 に示す。

比較例-3

実施例-3の液剤より成分⑦をリボソーム化せず、そのまま配合して実施例-3と同様に液剤を調製した。

表 3、4 の結果より抗真菌剤シッカニンをリボソーム化し配合することにより、足白癬に対して優れた治療効果を示し、副作用も少ないことが分かる。また、実施例-1、2、4についても同様に良好な結果を示した。

以下余白

表 3 効果判定

	実施例 - 3	比較例 - 3
症 例	2 5	2 3
著 効	1 4	6
有 効	7	8
やや有効	4	6
無 効	0	3
有 効 率	21/25=84%	14/23=61%

以下余白

表 4 副作用

		実施例 - 3	比較例 - 3
症 例		2 5	2 3
副作用例数		1	6
副作用の種類	刺激感	0	2
	発 赤	1	2
	掻痒感	0	1
	皮膚炎	0	1

(培養試験)

実施例 - 4 のクリーム及び下記の比較例 - 4 のクリームについて各10羽ずつ1日前に毛を刈り

取ったウサギ背部10×20cm²に、カンジタ菌である*Candida albicans*を1ml当り1～3×10³個含む溶液2mlを塗布し感染させた。治療は感染後第2日目から1日2回10日間、実施例 - 4 及び比較例 - 4 のクリーム2'gを感染部位に投与した。その後、皮膚を剥離し表皮組織及び真皮組織の一部を培養し菌の検出を試みた。培養成績は、3日、5日、7日、14日、及び28日目(培養日数)にそれぞれ判定した。

*Candida albicans*の菌を認めた匹数を表 5 に示した。

比較例 - 4 クリーム

実施例 - 4 のクリームより成分④をリボソーム化せず配合して、実施例 - 4 と同様にクリームを調製した。

表 5 の結果より、抗真菌剤ミコナゾールをリボソーム化して配合することにより、皮膚中のカンジタ菌の検出も少なく、良好な治療効果を示すことが分かる。また、実施例 - 1、2、3においても同様な結果を得た。

表 5 培養試験結果

	実施例 - 4		比較例 - 4	
	表 皮	真 皮	表 皮	真 皮
3 日 目	0	0	0	0
5 日 目	0	0	2	2
7 日 目	0	1	2	3
14 日 目	1	1	3	3
28 日 目	1	2	4	4